

ZUR PHARMAKOLOGIE
DES AJMALINS

Alfred Petter

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Professor Dr. K. Zipf

ZUR PHARMAKOLOGIE DES AJMALINS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Alfred Petter
aus München



1959

5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Zipf

Referent: Professor Dr. K. Zipf

Tag der Promotion: 28. Juli 1959

UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Inhaltsangabe

	Seite
I. Einleitung: Rauwolfia serpentina (L.), Bentham et Hook	1
II. Rauwolfia-Alkaloide, Chemie des Ajmalins	3
III. Frühere experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen mit Ajmalin	6
IV. Eigene experimentelle Untersuchungen mit Ajmalin	10
1) Methodik	10
2) Befunde und Ergebnisse	11
A) Wirkung auf das isolierte Warmblüterherz	11
B) Wirkung auf Schlagvolumen, Amplitude und Frequenz des isolierten Kaltblüterherzens	15
V. Besprechung der experimentellen Ergebnisse	19
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse	22
VII. Literaturnachweis	23
Lebenslauf	27



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555221_0014

I. Einleitung: Rauwolfia serpentina (L.), Bentham et Hook

In neuerer Zeit hat die alte indische Volksheildroge "Rauwolfia serpentina" in chemischer, pharmacodynamischer und therapeutischer Hinsicht besonderes Interesse gefunden.

Rauwolfia serpentina (L.), Bentham et Hook ist eine, vielleicht sogar die wichtigste der über 40 bekannten Rauwolfia-Arten und gehört botanisch zu den Apocynaceen.

Der Name "Rauwolfia" wurde 1703 von Charles Plumier (1646 - 1704) zur Erinnerung an den Augsburger Arzt, Botaniker und Orient-Reisenden Dr. Leonhard Rauwolf (1540 - 1596) geprägt (1). Seit jener Zeit war wenigstens für den Botaniker diese Apocynaceen-Gattung gekennzeichnet, wenn auch bis in unsere Tage zahllose Synonymen den Einblick erschwert haben (2). Die Pflanze, die in der Literatur auch Ophioxylum serpentinum Willd. benannt wird, hat ihre Heimat in Indien, wo sie wild am Fuße der Himalajaberge bis in 1200 m Höhe zwischen Moradabad und Sikkim wächst (3, 4). Der Busch erreicht eine Höhe bis zu 1 m, hat weiße oder rote Blüten, während die Frucht blau ist. Als Droge dient die Wurzel, die bei angebauten Exemplaren mehrere Zentimeter dick werden kann. Sie ist hart, spröde, von bitterem Geschmack und eigenartigem Geruch. Entsprechend dem Herkunfts- bzw. Umschlagsort werden auf dem indischen Markt fünf verschiedene Sorten von Rauwolfia serpentina-Wurzeln mit einem unterschiedlichen Alkaloidgehalt von 1, 2 - 2, 3 %, der jedoch qualitativ je nach Art des Bodens und des Klimas sehr stark schwanken kann, gehandelt.

Die Rauwolfia-Droge diente in der indischen Volksmedizin schon seit altersher als Heilmittel gegen Schlangenbisse und Skorpionstiche, als Fieber- und Beruhigungsmittel, als Uterinum, sowie gegen Cholera und Durchfall (6). Aber auch in Europa waren die Droge und die ihr nachgesagten Wirkungen seit langem bekannt. Schon 1563 hatte Garcia da Orta in seinem Werk "Coloquios des simples e drogas le cousas medicinaes da Indie" darüber berichtet (7). Das Buch wurde später in lateinischer, französischer, italienischer und englischer Sprache verbreitet (8). Obwohl bereits 1931 von indischen Forschern einige grundsätzliche und auch heute noch geltende Entdeckungen zur Chemie und Pharmakologie der Rauwolfia-Droge gemacht worden sind, hat in neuerer Zeit doch erst die Auffindung der Hochdruck-Wirkung durch den indischen Kliniker Vakil (1947) zu einer umfassenden Analyse dieser Droge geführt. Als zudem im Jahre 1952 von MÜLLER, SCHLITTLER und BEIN (9) aus abgetrennten

Pflanzenbasen das Alkaloid Reserpin gefunden wurde, das pharmakologisch und klinisch weitgehend die Wirkung der Volldroge aufzuweisen schien, setzte in vielen bedeutenden Forschungs-Laboratorien der Welt eine intensive Bearbeitung der Rauwolfia-Wirkstoffe ein.

II. Rauwolfia-Alkaloide, Chemie des Ajmalins

Es ist verständlich, daß die ersten chemischen Arbeiten über diese Droge von niederländischen und indischen Forschern durchgeführt wurden, denen das Material in den Kolonien, insbesondere in Java und in Indien zugänglich war. Nach SCHNEIDER (10) soll EYKMAN 1886 in der *Rauwolfia serpentina* das Vorkommen von Alkaloiden festgestellt haben; HAAXMANN (11) berichtete 1887 darüber und auch GRESHOFF (17) erwähnte diese Tatsache. Nach diesen ersten Anfängen erlosch das Interesse an der Droge und ihren Alkaloiden sehr bald wieder. Erst im Jahre 1931 erschien die erste in der *Rauwolfia*-Chemie wesentliche Veröffentlichung der indischen Forscher S. SIDDQUI und R. H. SIDDQUI (12). Sie isolierten aus der *Rauwolfia serpentina* u. a. fünf Alkaloide, die sie in zwei Gruppen einordneten. Die Ajmalin-Gruppe, genannt nach dem Gründer des Research Institute A. U. Tibbi College Delhi, HAKIM AJMAL KHAN (10) und die Serpentinegruppe. Während der Zeit, in der S. SIDDQUI und R. H. SIDDQUI in Indien *Rauwolfia serpentina* chemisch untersucht hatten, war das gleiche Problem auch durch VAN ITALLIE und STEENHAUER (13) an der Universität Leiden in Angriff genommen worden. Sie isolierten aus *Rauwolfia serpentina* einen Stoff "Rauwolfiin", für den sie die Summenformel $C_{21}H_{26}O_2N_2$ angaben. Zweifellos handelte es sich dabei um Ajmalin, dessen richtige Zusammensetzung $C_{20}H_{26}O_2N_2$ in unabhängiger Untersuchung von S. SIDDQUI und R. H. SIDDQUI gefunden wurde.

War also die "Ajmalin-Gruppe" zunächst diejenige, die am besten bekannt war und an der auch später ein anderer Arbeitskreis ansetzte, so wurde seit 1941 das Interesse auch auf andere *Rauwolfia*-Alkaloide gelenkt. Im Augenblick sind über 20 definierte Alkaloide bekannt (4, 10, 14). Es ist jedoch möglich, daß weitere, bisher noch nicht bekannte Alkaloide in der *Rauwolfia serp.* enthalten sind. Eine kurze Zusammenstellung soll die Gruppierung der Alkaloide und die Stellung des Ajmalins innerhalb dieser Gruppen dem heutigen Wissensstand entsprechend verdeutlichen:

Die *Rauwolfia*-Alkaloide gehören zur großen Klasse der Indol-Alkaloide, zu der auch viele andere Alkaloidgruppen, z. B. die Mutterkorn-, Strychnos-, und Curare-Alkaloide gerechnet werden (4, 14, 15). Nach Strukturmerkmalen geordnet ergeben sich folgende Haupt- und Untergruppen:

I. Quaternäre Anhydroniumbasen,
mit heterozyklischem Ring E (siehe Strukturformel). Es gehören dazu die drei stereoisomeren Alkaloide Serpentin, Alstonin und Serpentinin.

II. Tertiäre Indolbasen,
farblose, schwach basische Alkaloide;

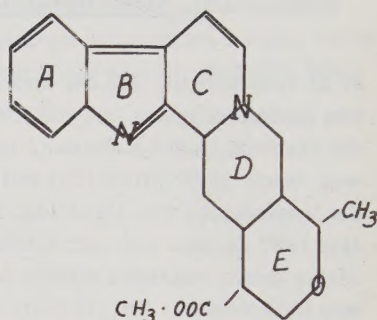
a) vom Tetrahydro-serpentin Typ,
die sich von den Serpentin-Isomeren
durch einen partiell hydrierten Ring
und nur teilweise durch eine zusätz-
liche Substitution des Ringes A mit
Methoxy-Gruppen unterscheiden. Es
sind dies Ajmalicin (Tetrahydroserpen-
tin) Reserpinin u. a.

b) Yohimbin und Isomere,

c) vom Reserpin-Typ;

zu dieser Gruppe gehören die therapeutisch wertvollsten Rauwolfia-Alkaloide,
u. a. Reserpin.

d) vom Serpagin-Typ,



III. Tertiäre Indolinbasen,

farblose, schwach bis mittelstark basische Alkaloide mit kompliziertem
hexazyklischem Ringsystem, vom

a) Anhydro-Ajmalin-Typ,

wie Tetraphyllicin und Rauvomitin,

b) Ajmalin-Typ.

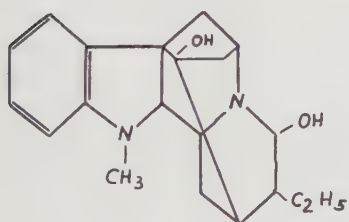
Die Alkaloide dieser Gruppe, Ajmalin, Iso-ajmalin, Ajmalidin u. a. be-
sitzen in ihrem Molekül eine Carbinolamin-Gruppierung.

An der endgültigen chemischen Aufklärung der Ajmalinstruktur waren viele
bedeutende Chemiker beteiligt, nicht zuletzt die bekannten Alkaloidforscher
R. B. WOODWARD und SIR R. ROBINSON. Die ausgesprochene "Inaktivität" des
Ajmalins seit der Isolierung des Reserpins durch E. SCHLITTLER war zudem ein
glücklicher Umstand für den Chemiker, dem das unerwünschte Alkaloid nun in
größeren Mengen zur Verfügung stand.

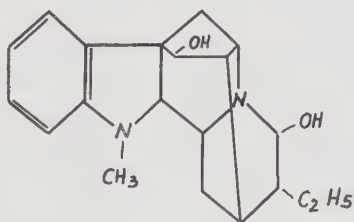
Die ersten Untersuchungen zur Konstitutionsaufklärung stammen von VAN
ITALLIE und STEENHAUER (13) und SIDDIQUI und SIDDIQUI (16), wobei die
Methoxyl- und N-Methylgruppen und außerdem aktiver Wasserstoff bestimmt
worden waren. Die Versuche von SIDDIQUI und SIDDIQUI (1935) mit oxydati-
vem Abbau durch KMnO_4 und Zinkstaubdestillation, die Ammoniak, Skatol,
Chinolin und Carbazol lieferte, führten lediglich zu dem Schluß, daß das
Ringsystem des Ajmalins wahrscheinlich dem des Strychnins ähnlich sei (17).

Da in jenen Jahren die Arbeiten über Strychnin und seine verwandten Alkaloide noch in vollem Gange waren und die besonderen Schwierigkeiten in dieser Gruppe allgemein bekannt waren, konnte eine Weiterarbeit mit den bisher isolierten Alkaloiden aus *Rauwolfia serpentina* im Sinne einer Konstitutionsaufklärung nicht vielversprechend sein. Erst mit der Entwicklung zur modernen chemischen Arbeitstechnik konnten mit Hilfe der Chromatographie, dem Verteilungsverfahren und der Verwendung optischer Analysenmethoden, sowie in engstem Zusammenwirken mit den Pharmakologen in kurzer Zeit erstaunliche Erfolge erzielt werden. So kam es 1949 zu einer Veröffentlichung von MUKHERJEE, ROBINSON und SCHLITTLER (18), die ältere Angaben über das Ajmalin richtigstellen und einige funktionelle Gruppen des Moleküls aufklären konnten, wobei bereits Infrarot-spektren ausgewertet worden sind. Es wurden zwei Formeln zur Diskussion gestellt, von denen die eine Strukturelemente des Strychnins, die andere solche des Yohimbins enthielt.

Die endgültige Klärung der Ajmalin-Formel machte dann schnelle Fortschritte. Im Jahre 1954 entdeckte F. A. L. ANET die Reduktion zum Dihydro-desoxy-ajmalin und erbrachte die ersten Beweise für die Carbinolamin-Struktur (19). Ajmalin wurde hier als sek. -tert. -Dialkohol angesehen (Formel A).



A



B

Aus Vorstellungen, die über biogenetische Aufbauprinzipien entwickelt worden sind, aus Abbaubersuchen mittels Oxydation und milder Dehydrierung und unter Zuhilfenahme von Infrarotspektren wurde diese Strukturformel daraufhin korrigiert und gilt, wie ROBINSON sagt (20) durch diese glänzenden Arbeiten von WOODWARD u. a. (21) außer allem Zweifel als gesichert (Formel B).

III. Frühere experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen mit Ajmalin

Nach der erstmaligen chemisch reinen Isolierung des Alkaloids Ajmalin aus der Droge *R. serp.* im Jahre 1932 setzten sehr bald auch Untersuchungen zur Klärung seiner pharmakologischen Wirksamkeit ein. Sie erbrachten zunächst jedoch außerordentlich widerspruchsvolle Ergebnisse. Die bei diesen Untersuchungen beobachteten Unterschiede quantitativer und qualitativer Art sind wohl verschiedenen Umständen zuzuschreiben. Erst später aufgefundene 15 weitere Basen waren damals noch unbekannt, und ihre entsprechenden Anteile liegen in den jeweils nach Herkunft verschiedenen Stammdrogen in einem sehr unterschiedlichen Mischungsverhältnis vor. Es muß angenommen werden, daß die jeweils untersuchten Extrakte, die man stets für reines Ajmalin hielt, sich in ihrer Identität, in ihren Reinheitsgraden und folglich in ihrer Wirksamkeit sehr unterschieden haben mußten.

Alle pharmakologischen Untersuchungen über das Ajmalin (an Ratten, Kaninchen und Katzen) stimmen darin überein, daß ihm die sedative Wirkung, wie sie *Rauwolfia*-Gesamt-Extrakten eigen ist, fehlt (24, 26, 28).

Das Schrifttum über seine Blutdruckwirkung ist jedoch widerspruchsvoll. Nach RAYMOND-HAMET (22) senkt Ajmalin in der intravenösen Dosis von 1 mg/kg des Hydrochlorids beim Hund den Carotidruck von 205 auf 175 mm, mit anschließendem langsamem Anstieg auf 222 mm Hg und Rückkehr zum Ausgangswert. Dasselbe Hydrochlorid rief in einer Dosis von 5 mg/kg eine starke und dauerhafte Senkung des Blutdrucks hervor, wobei der Carotidruck sehr schnell von 212 auf 152 mm Hg absank. Nach kurzem raschem Anstieg auf 162 mm Hg fiel der Blutdruck hierauf noch auf 142 mm Hg ab und stieg dann allmählich zum Normalwert wieder an.

Ajmalin wirkt in einer intravenösen Dosis von 3-5 mg/kg (iv.) auch bei Affen und Katzen (28, 27, 30) regelmäßig blutdrucksenkend. ZIPF konnte an der Katze mit Ajmalin schon ab Gaben von 1 mg/kg bei intravenöser Injektion regelmäßig Blutdrucksenkung nachweisen (32). Kleinere Dosen steigerten den Blutdruck leicht, senkten ihn selten, oder waren oft unwirksam. Einen ähnlichen Befund konnten an der Katze vorher auch CHOPRA und Mitarbeiter (25) erheben. Sie erzielten aber mit intravenösen Dosen von 2 mg/kg an ihren Versuchstieren lediglich einen Blutdruckfall von 10 mm Hg, wobei der Ausgangsblutdruck mit 90 mm Hg allerdings sehr viel niedriger war als bei den oben genannten Versuchstieren. CHOPRA nahm an, daß Ajmalin eine das Vasomo-

torenzentrum stimulierende Komponente besitzt (24), weil nach der Zerstörung des verlängerten Rückenmarks (Medulla oblongata) Ajmalin eine stärkere Blutdrucksenkung hervorrief. Es kann heute als sicher gelten, daß das von CHOPRA verwendete Präparat kein reines Ajmalin war (22, 27).

Ajmalin wirkt adrenolytisch. Da mit Ajmalin bei der Katze keine starke Blutdrucksenkung zu erzielen war, solange der anfängliche Carotidruck niedrige Werte zeigte, war den Versuchstieren von CHOPRA Adrenalin ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) intravenös infundiert worden, um den arteriellen Blutdruck zu heben. Sobald der Carotidruck anstieg, war mit Ajmalin trotz weiterer Infusion von Adrenalin ein merklicher Abfall zu beobachten (24, 25). Der depressorische Effekt des Ajmalins ist demnach um so deutlicher, je höher der Anfangsblutdruck liegt (29). Hohe Dosen fraktioniert gegeben, hemmen sowohl bei der Katze (25) als auch beim Hund (23) die pressorische Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin und Ephedrin und kehren die Adrenalinwirkung um (23, 25). Die Nickenhautkontraktion auf intravenöse Injektion von Adrenalin konnte an der Katze abgeschwächt oder vollkommen unterdrückt werden; am isolierten Meerschweinchenuterus und im Samenblasentest hemmten Konzentrationen von 10^{-6} - 10^{-7} die Adrenalinwirkung von 10^{-6} (32). Da Ajmalin nach intrazisternaler Injektion von 1-2 mg/Tier an Affen eine merkliche Senkung des arteriellen Blutdrucks erzeugt, und hierbei gleichzeitig auch den pressorischen Carotissinus-Entlastungsreflex hemmt, scheint das Alkaloid zudem auch zentral wirksam zu sein (35). Auf diesem Wege verabreicht war seine depressorische Wirksamkeit um den Faktor 5 - 10 besser als nach intravenöser Applikation. Der pressorische Carotissinusreflex konnte bei der Katze auch durch intravenöse Injektion abgeschwächt werden (32). Andere adrenergische Funktionen werden ebenso antagonistisch beeinflußt. Vasomotorenreflexe, wie der Blutdruckanstieg nach elektrischer Reizung der N. ischiadicus konnten bei der Katze ab 3 mg/kg nach intravenöser Injektion vermindert werden (27, 28). Ähnliches ergaben Versuche an der Katze, die bis zur Mitte des Mittelhirns decerebriert worden waren. Jedoch konnte der pressorische Effekt schon durch Dosen von 0,5 - 1,7 mg/kg iv. für mindestens 1 Stunde verhindert oder stark vermindert werden, wenn die Tiere unter Erhaltung des Zwischenhirnes oder auch Teilen davon dezerebriert worden waren (27, 28). Der arterielle Blutdruck war dabei gesenkt. Der pressorische Effekt nach Hypothalamusreizung im Nucleus posterior und nach Durchtrennung des ZNS oberhalb des hinteren Hypothalamus (Zustand erhöhter Empfindlichkeit gegenüber manchen zentral dämpfenden Stoffen) zeigte nach 2,5 mg/kg Ajmalin intravenös keine merkliche Hemmung. Weder das Vasomotorenzentrum in der Medulla oblongata noch der hintere Hypothalamus sind

demnach bei dieser Dosierung Angriffspunkte des Ajmalins (27). Zentral ausgelöste vasopressorische Reaktionen durch elektrische Reizung des Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata konnten durch 5 mg/kg teilweise, die Blutdrucksteigerung nach Erhöhung des spinalen Liquordruckes mit 2 mg/kg gehemmt werden (31). Diese Ergebnisse hat man an Katzen mit durchtrennten Nn. vagi erhalten. Nach Vagotomie war die für Adrenalin gelegentlich sensibilisierende Wirkung kleinerer Dosen von Ajmalin noch verstärkt worden, was als funktionelles Überwiegen der sympathischen Erfolgsorgane nach Vagotomie zu werten ist. BEIN und GROSS (30) konnten an der Katze mit Ajmalin keine Sympathikolyse (N. splanchnicus) nachweisen und Blutdrucksteigerungen nach Vagusreizung, nach el. Reizung des afferenten N. ischiadicus und nach Carotisocclusion nicht hemmen. Dagegen konnte RAYMOND-HAMET die Blutdrucksteigerung nach Carotisocclusion trotz gleichzeitig beobachteter Umkehr der Adrenalinwirkung nur mit höheren Dosen von Ajmalin abschwächen. Er wies jedoch nach, daß die durch Adrenalin und Noradrenalin ausgelösten Reaktionen stärker gehemmt werden als diejenigen nach Reizung sympathischer Nerven (23). Die adrenolytische und arterenolytische Wirkung des Ajmalins ist demnach stärker als die sympathicolytische (32).

Ajmalin scheint bei peroraler Darreichung keine sichtbare Wirkung auf den Blutdruck zu haben (33, 34). Ob dabei jedoch eine Umstellung des Kreislaufes in den verschiedenen Gefäßgebieten erfolgt, ist unbekannt.

Über Herzwirkungen des Ajmalins liegen bereits eine Reihe von Untersuchungen vor. Erstmals haben NIERSTRASZ (36) und HARTOG (40) am Froschherzen in situ Abnahme der Sinusfrequenz, Verlängerung der Überleitungszeit (av-Block) und in toxischen Dosen Kammerstillstand gefunden. Spätere Untersucher haben dies bestätigt und konnten zudem auch Wirkungen am Säugetierherzen in situ erzielen. Ajmalin bewirkte dabei in Dosen von 0,5-1 mg/kg intravenös bei Katzen und Kaninchen stets Abnahme der Sinusfrequenz, in höherer Dosierung Verlangsamung der av-Überleitung und der Erregungsausbreitung im Ventrikelleitungssystem (14, 37-44). Für die genannten Erscheinungen wurde ein direkter Angriffspunkt des Alkaloides an den Reizbildungsorten des Herzens bzw. am Herzmuskel nachgewiesen (38, 45). Durch $5 \cdot 10^{-6}$ Ajmalin wird die Amplitude der Vorhof- und Ventrikelkontraktion des isolierten Katzenherzens abgeschwächt, nach 2 mg/kg intravenös auch die des Herzens in situ (25).

Eine besondere Bedeutung kommt dem Alkaloid wegen seiner chinidinähnlichen Herzwirksamkeit zu, seit HARTOG (40), BIJLSMA und VAN DONGEN (54) für Ajmalin Frequenzabnahme und antifibrilläre Wirkungen am Kalt- und Warmblüterherzen beschrieben haben. Experimentell mit Aconitin erzeugte Rhythmus-

störungen an Katzen- und Meerschweinchenherzen konnten mit Ajmalin beseitigt bzw. verhindert werden (37). Ajmalin führte ab 1-3 mg/kg die induzierten ventrikulären Tachycardien und Extrasystolen in einen regulären Sinusrhythmus zurück und verminderte gleichzeitig die Frequenz der heterotopen Rhythmen. Besonders wirksam waren kleinere Einzelinjektionen von je 1 mg/kg in kurzen Zeitabständen nacheinander. Diese am Säugetier in vivo erhaltenen Befunde wurden auch am isolierten Froschherzen bestätigt. Ajmalin hob zudem auch die nach Aconitin auftretende zunehmende Verminderung der Schlaghöhe sofort auf.

Da über die irregulären Erregungsabläufe im Herzmuskel drei grundsätzlich verschiedene theoretische Vorstellungen vorliegen (46, 47, 48), in der Verlängerung der Refraktärzeit jedoch das gemeinsame antagonistische Prinzip gesehen wird (49), haben ARORA und MADAN (44) Arrhythmien auch mit anderen Substanzen und mit elektrischer Reizung erzeugt. Ajmalin erwies sich in der Konzentration von 1 mg/kg in allen Fällen sehr viel stärker wirksam als 2,5 mg/kg Chinidin und andere antifibrilläre Substanzen. Ajmalin verlängert im EKG der Katze die Refraktärperiode und die Überleitungszeit ebenfalls weit stärker als die entsprechende Chinindosis; die Wirkung tritt langsam ein und ist schwer auswaschbar. Abweichend von allen bisher untersuchten Antiflimmersubstanzen verlängert Ajmalin ($5 \cdot 10^{-6}$) die Refraktärzeit stärker als es die Leitungsgeschwindigkeit senkt (50). Da sich eine Verlängerung der refraktären Phase des Herzmuskels flimmerwidrig auswirkt, eine gleichzeitige Senkung der Erregungsleitungsgeschwindigkeit jedoch irreguläre Erregungsabläufe begünstigt, ist Ajmalin hinsichtlich seiner flimmerwidrigen Wirksamkeit am besten beurteilt worden (50). Zur Beurteilung der flimmerwidrigen Wirksamkeit ist nach BENTHE der Quotient aus Refraktärzeitzunahme und Leitungsabnahme von Interesse. Dieser Quotient ist für Ajmalin am größten, wodurch sich seine günstige Wirkung erklärt.

Am Nerv-Muskelpräparat des Frosches vermindert Ajmalin ab 10^{-5} die Frequenz und die Amplitudengröße proprioceptiver Impulse; kleinere Dosen erhöhen sie (45). Letztlich verhindert es die Weiterleitung des Erregungsimpulses im Nerven. Die Kaliumkontraktur dagegen konnte am Froschrektuspräparat mit Ajmalin in Konzentrationen bis 10^{-3} nicht beeinflusst werden (37).

Nach intravenöser Injektion von 1 mg/kg Ajmalin tritt eine Verminderung der mittleren Amplitude der Darmkontraktion des Hundes auf (22). 5 mg/kg senken den Tonus des Darms und lähmen die Peristaltik, die sich nur sehr zögernd und stufenweise wieder herstellt. Die Peristaltik des isolierten Meerschweinchendarmes wird durch kleine Konzentrationen (10^{-5}) verstärkt, ab $2 \cdot 10^{-5}$ treten plötzliche tonische Kontraktionen mit zeitweiser Unterbrechung der Peristaltik auf (25).

IV. Eigene experimentelle Untersuchungen mit Ajmalin

Durch die eigenen experimentellen Untersuchungen sollte geprüft werden, in welcher Weise Ajmalin die Herztätigkeit (Inotropie, Chronotropie, Coronardurchfluß, Schlagvolumen bzw. Minutenvolumen, Kammerdruck) beeinflusst.

Ajmalin-Base stand uns als reines kristallisiertes Präparat zur Verfügung. Deren Lösung erfolgte durch einige gtt. n-Acid. acet. unter leichtem Erwärmen; die weitere Verdünnung erfolgte mit Aq. dest. bzw. mit Ringerlösung auf die jeweils erwünschte Konzentration. Der pH der Endlösung lag zwischen 6,5 bis 6,7.

1. Methodik

Die Versuche wurden durchgeführt:

- A.) An isolierten Meerschweinchenherzen, teilweise auch an Rattenherzen, die unter Verwendung einer in unserem Institut entwickelten Modifikation der Langendorff-Anordnung durchströmt wurden. Als Durchströmungsflüssigkeit diente Ringerlösung für Warmblüter (NaCl 9,5 g, KCl 0,2 g, CaCl_2 0,25 g, NaHCO_3 0,1 g, Glukose 1,0 g, Aq. dest. ad 1000,0 ml), die vor der Verwendung mit O_2 gesättigt wurde. Die Temperatur wurde auf 37°C ($\pm 0,2$) konstant gehalten. Der Durchströmungsdruck betrug zwischen 40 - 50 mm Hg. Unter solchen Bedingungen blieben die Herzen über 4 - 5 Stunden gleichmäßig ansprechbar. Registriert wurden die Kontraktionshöhe (Hubhöhe) der Ventrikel über einen Seitenschreibhebel (Übers. 1:5) auf einer Rußtrommel, dazu mit Hilfe eines Tropenzählers über einen Ordinatenschreiber die jeweilige coronäre Durchflußmenge. Die Frequenz wurde in entsprechenden Zeitintervallen mittels Stoppuhr gezählt. Vor Versuchsbeginn wurden die Herzen jeweils eine halbe Stunde lang beobachtet, bis Kontraktionshöhe und Frequenz sich konstant verhielten. Die Präparation erfolgte nach HILDEBRANDT (55). Vor der Lösung aus dem Körper wurde das Herz durch Einbinden einer Kanüle in die Vena cava caudalis mit körperwarmer Ringerlösung durchspült, so daß keine Blutrückstände die anschließende Durchströmung behindern konnten. Auf die Verwendung jeglicher die Blutgerinnung verhütender Mittel wurde verzichtet.

B.) An isoliert durchströmten Froschherzen, (*Rana temp.* und *Rana esculenta*) nach der Methode von E. BÜLBRING (56).

Das Herz wird hierbei von der Vena cava inferior aus unter wählbarem Zufluß-Druck (venöse Belastung) durchströmt, und arbeitet gegen einen veränderlichen arteriellen Widerstand (arterielle Belastung). Durch Veränderung der venösen bzw. arteriellen Belastung kann die Leistungsgrenze des Herzens bestimmt werden.

Die Perfusionsflüssigkeit enthielt NaCl 6,5 g, KCl 0,2 g, CaCl_2 0,12 g, NaHCO_3 0,1 g, Glukose 1,0 g in Aq. dest. 1000,0 ml. Die Herzoberfläche wurde durch Auftropfen mit derselben Flüssigkeit feucht gehalten. Das jeweils geförderte Minuten-Volumen fließt tropfenweise ab und wird mit Hilfe eines Tropfenzählers über einen Ordinatenschreiber registriert. Aufgezeichnet wurde zudem die Herzamplitude; der Herzrhythmus wurde in regelmäßigen Abständen mit Hilfe einer Stoppuhr bestimmt und der jeweilige venöse Druck und arterielle Widerstand wurden notiert.

2. Befunde und Ergebnisse

A. Wirkung auf das isolierte Warmblüterherz

a) Ermittlung wirksamer Einzeldosen

Die einzelnen Mengen Ajmalin wurden hierbei in die Zuflußkanüle knapp vor die Klappen der Aorta injiziert (innerer Durchmesser der konisch zulaufenden 2 cm langen Glaskanüle betrug oben 4 mm, unten 1,5 mm). Das injizierte Volumen betrug 0,1 ml. Alle Konzentrationsangaben beziehen sich auf diese Injektionsmenge.

Für den Bereich einer Dosis von $1 \cdot 10^{-6}$ bis $5 \cdot 10^{-6}$ war die Wirkung des Ajmalins nicht eindeutig zu werten. Es fanden sich regelmäßig Depressionen der Amplitude und unterschiedliche Wirkungen auf den Coronardurchfluß. Im Mittel betrugen alle Veränderungen 5-10 %. Eindeutige Effekte traten ab Gaben von $5 \cdot 10^{-6}$ auf. Amplitude und coronares Durchflußvolumen wurden in Abhängigkeit von der Größe der Dosis, regelmäßig und deutlich herabgesetzt. Hervorgehoben sei, daß nach einer Sofortwirkung der genannten Dosis im weiteren Verlauf keine Stimulierung sichtbar wurde. Die Frequenz wurde nicht sichtbar verändert. Nach einer Gabe von $1 \cdot 10^{-5}$ wurde die Amplitude um insgesamt 20 % der Ausgangshöhe verkleinert und das Coronardurchflußvolumen

pro Minute um 15 - 17 % vermindert (Abb. 1).

Die Reversibilität ist bei geringen Konzentrationen nicht eindeutig vorhanden, doch wird nach einer Dosis von $5 \cdot 10^{-6}$ die ursprüngliche Durchflußmenge durch die Kranzgefäße nicht wieder erreicht. Diese Verkleinerung des Coronarvolumens nach Ajmalin ist wesentlich stärker als die geringe konstante Verminderung des Coronardurchflusses, die jedes Herz bei längerer Beobachtung normalerweise zeigt. Nach höheren Konzentrationen erholen sich die Herzen von der negativ inotropen Wirkung nur sehr langsam, wobei die ursprüngliche Amplitudengröße jedoch nicht wieder erreicht wird.

In einzelnen Fällen konnte mit Ajmalin nach 20 μ Einzelinjektion sowohl am Meerschweinchen- als auch am Rattenherzen wiederholt eine vorübergehende Verbesserung der Ventrikelkontraktion erzielt werden. Die positive Inotropie stieg hierbei stets um 100 % an. Die vorangehenden Amplituden waren jedoch sehr gedämpft und waren um etwa ein Drittel von der Norm verkleinert.

b) Die Wirkung des Ajmalins am isolierten Meerschweinchenherzen bei Dauerdurchströmung

Die Tafel I gibt eine Übersicht über die bei verschiedenen Konzentrationen resultierenden Endeffekte gemessen am Coronardurchfluß. Für den Dosisbereich bis $2 \cdot 10^{-6}$ kann die Größe der Durchflußverminderung nicht genau festgesetzt werden. Die gefundenen Werte liegen bei 2 - 4,5 %. Erst bei höherer Dosierung erkennt man eine deutliche Verengung der Coronargefäße, deren Effekte von der Größe der Dosis abhängig ist. So ist das coronare Durchflußvolumen im Konzentrationsbereich zwischen $1,5 \cdot 10^{-6}$ bis $5,5 \cdot 10^{-6}$ um 4 bzw. 15 % vermindert. Die ursprüngliche Durchflußmenge der Kranzgefäße wird mit Ringerlösung nach keiner der angewandten Dosen wieder erreicht. Die einmal entstandene Verengung der Coronargefäße wird nicht wieder gelöst.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Veränderungen des Coronardurchflusses nach Ajmalin durch die Eigenwirkung dieser Substanz zustande kommen, oder vielleicht nur Folgeerscheinungen der Amplitudenverkürzung oder der Frequenzminderung sind, bzw. umgekehrt. Zum Studium der direkten Coronarwirkung des Ajmalins benutzten wir mit Digitoxin stillgestellte Herzen, um so die durch die Tätigkeit des Muskels ausgelöste reaktive Beeinflussung der Gefäßweite auszuschließen. Beginnend mit einer Konzentration von 10 bis $12 \cdot 10^{-6}$ zeigte sich nun eine Kontraktion der Coronargefäße, die zwar dosisabhängig verstärkt werden konnten, eine optimale Durchflußverminderung von 25-30 % jedoch nicht weiter verringerte. Die Konzentrationen lagen größenordnungsgemäß in einem höheren Bereich als am schlagenden Herzen. Die Reversibilität ist bei

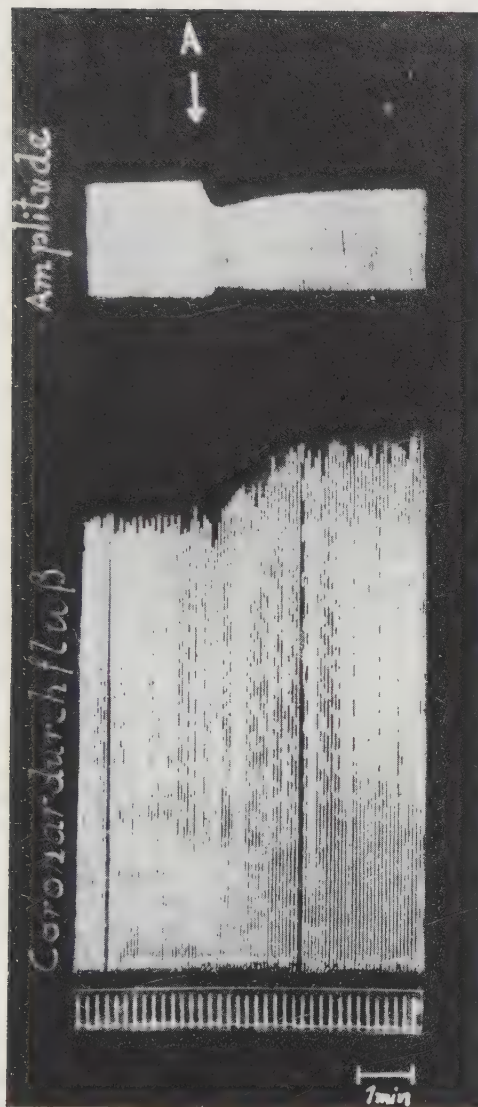
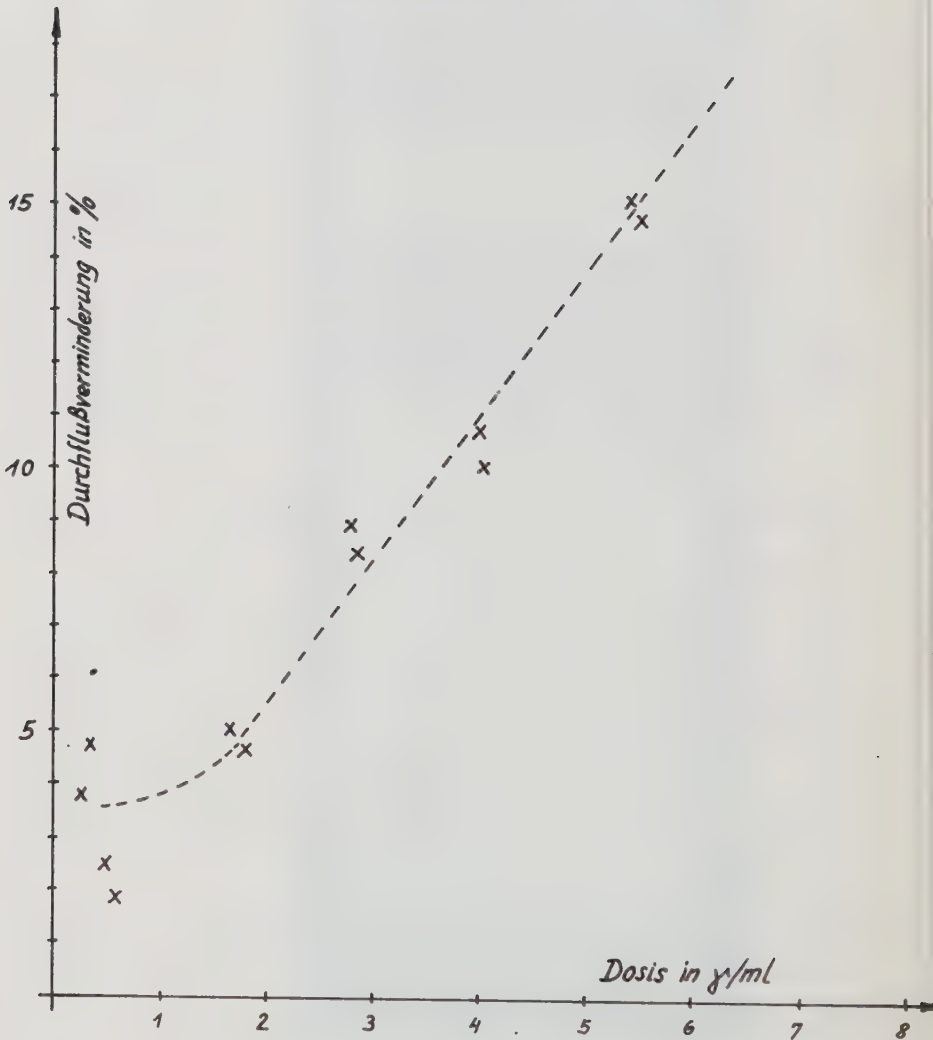


Abb. 1: Isoliertes, künstlich durchströmtes Meerschweinchenherz in der Anordnung nach Langendorff. Wirkung von 10^{-8} Ajmalin (A↓) auf Herz-Amplitude und Coronardurchflußvolumen mittels Tropfenzähler und Zeit-Ordinatenschreiber gemessen, Verlängerung der Striche bedeutet Verminderung des Durchflusses. Zufuhr der Substanz erfolgt durch Injektion in die Zuflußkanüle. Zeit: 10 Sek.

Tafel I



Die nach den gleichen zeitlichen Intervallen erzielte prozentuale Verminderung des Kranzgefäß-Durchflusses am schlagenden Ventrikel in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis.

sämtlichen Konzentrationen gut, wobei nach einer jeden Dosis die ursprüngliche Durchflußmenge durch die Kranzgefäße wieder erreicht worden war (Abb. 2). Ajmalin bewirkt demnach eine direkte Konstriktion der Coronargefäße. Dieser am stillstehenden Herzen erzielte Effekt wird aber erst mit höheren Konzentrationen als am schlagenden Herzen erzielt.

Deutlich vermindert ist im Bereich dieser höheren Konzentrationen auch die Stärke der Herzkontraktion. Bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-6}$ erzeugt Ajmalin einen deutlich negativ inotropen Effekt. Die Verkürzung der Amplitude beträgt im Durchschnitt 20 %. Diese Wirkung ist in niederen Konzentrationen gut reversibel, die ursprüngliche Kontraktionshöhe wird bei hoher Dosierung jedoch nicht wieder erreicht.

B. Die Wirkung auf Minutenvolumen, Amplitude und Frequenz des Froschherzens

Da die Herzen in Frequenz, Schlag- und Minutenvolumen variieren, ist es nicht möglich, Durchschnittswerte anzugeben. Die durchschnittliche Reaktionsrichtung ist im Folgenden beschrieben und mit typischen Kurven einzelner Experimente belegt.

Nach einer Anpassungszeit von 20-30 Minuten hielt das unbehandelte Herz seine Arbeitsfähigkeit ungefähr 4 Stunden lang bei.

1. Ajmalin, $5 \cdot 10^{-7}$, verursachte eine Abnahme der Amplitude und innerhalb von 2 Minuten eine Verminderung des arteriellen Stromvolumens um 20-30 %, zuweilen um 50 %. Die Schlagfrequenz blieb indessen unverändert oder verminderte sich um Geringes (10-15 %); der Effekt war bei kleineren Ausgangsfrequenzen deutlicher. Ajmalin verminderte die Schlagfolge des Froschherzens unter solchen Bedingungen sogar um 20 %. Konzentrationen über $5 \cdot 10^{-7}$ erhöhten die Wirkung. Nach Wiederdurchströmung mit normaler Ringerlösung war die Wirkung auf die Kontraktilität meist gut reversibel, während die Durchflußverminderung längere Zeit anhielt (Abb. 3). Die Durchströmung mit toxischen Dosen von Ajmalin ($5 \cdot 10^{-5}$) führte zum diastolischen Herzstillstand.

2. Die ursprüngliche mit Ringerlösung erzielte Leistungsgrenze nach maximaler venöser Belastung wurde unter Ajmalindauerdurchströmung nicht erreicht.

3. Reduktion des Kalzium in der Perfusionsflüssigkeit auf die Hälfte verursachte prompten Abfall der Herzleistung und wurde bei zusätzlicher Ajmalineinwirkung ab $2 \cdot 10^{-7}$ noch weiter gesenkt. Die nachfolgende Perfusion mit



Abb. 2: Isoliertes, künstlich durchströmtes Meerschweinchenherz in der Anordnung nach Langendorf. Wirkung von 12·10⁻⁶ Ajmalin (↓) auf die Coronargefäße am stillgestellten Meerschweinchenherzen. Coronardurchfluß mittels Tropfenzähler und Zeit-Ordinatenschreiber gemessen, Verlängerung der Striche bedeutet Verminderung des Durchflusses, Perfusion mit normaler (↑) und mit Ajmalin (↓) enthaltender Ringelösung. Zeit: 10 Sek.

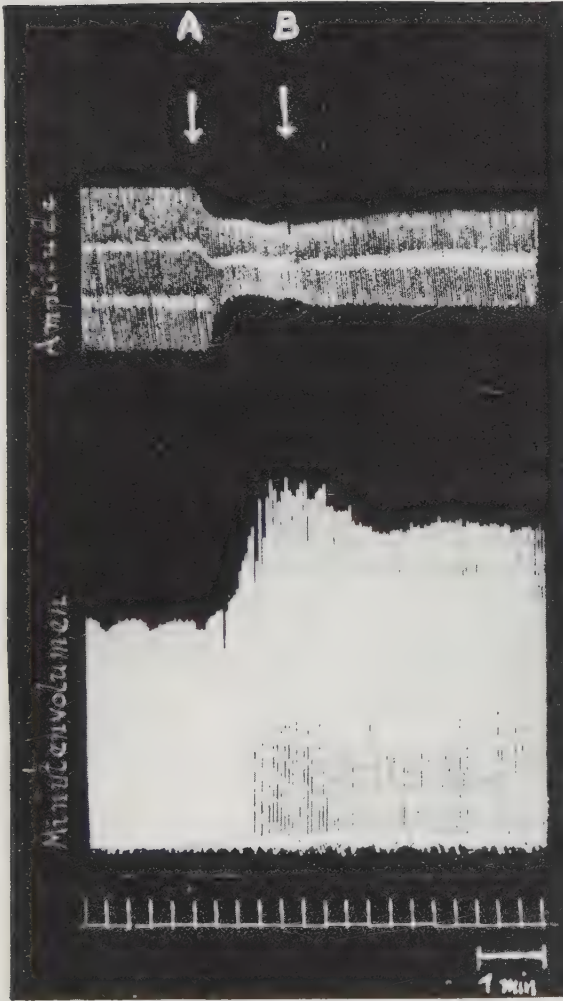


Abb. 3: Isoliert durchströmtes Froschherz nach der Methode von E. Büllbring. Wirkung von Ajmalin (10^{-6}) auf Kontraktionshöhe und Minutenvolumen. Bei B: Perfusion mit normaler, bei A: mit Ajmalin enthaltender Ringerlösung. Minutenvolumen mittels Tropfenzähler und Zeit-Ordinatenschreiber gemessen, Verlängerung der Striche bedeutet Verminderung des Minutenvolumens. Venöse Belastung 50 mm H_2O , arterieller Widerstand 120 mm H_2O . Zeit: 60 Sek.

Ringerlösung von normalem Kalziumgehalt ohne Ajmalinzusatz brachte zwar sofortige Rückkehr zu einer besseren Leistung, das ursprüngliche Minutenvolumen wurde jedoch nicht wieder erreicht. Der Leistungsabfall nach jeder Belastungsfolge war progressiv.

4. Einen ähnlichen Effekt ergibt die vorherige Schädigung des Herzens mit Chloralhydrat (1:6000). Zwar zeigt Ajmalin (0,5 μ) bei gleichzeitiger Chloralhydrateinwirkung zuweilen eine positive Inotropie, die Förderleistung sinkt aber nach einer vorübergehend leichten Verbesserung weiterhin sehr schnell ab.

5. Eine Erhöhung des Kalzium-Gehaltes in der Durchströmungsflüssigkeit um das Doppelte führt gleichfalls zum Abfall der Herzleistung und zur Depression der Amplitude. Ajmalin, in einer Konzentration von 0,3 μ pro ml zusätzlich angewandt, konnte das durch Kalzium-Überschuß verminderte Minutenvolumen z. T. leicht erhöhen. Nur selten wurde eine weitere Abnahme des Minutenvolumens beobachtet. Die Amplitude blieb hierbei unverändert oder vergrößerte sich nur geringgradig. Nach Wiederdurchströmung mit normaler Ringerlösung war die Wirkung voll reversibel.

V. Besprechung der experimentellen Ergebnisse

Aus den Versuchen am isolierten Meerschweinchenherzen geht hervor, daß Ajmalin in einer Konzentration von $5 \mu\text{g/ml}$ ($1 : 200\,000$) zu einer deutlichen Abnahme der Herzamplitude und zu einer Verminderung der Sinusfrequenz führt. Am isolierten Froschherzen wurden ähnliche Wirkungen beobachtet. Außerdem kam es hier zu einer Verminderung des Minutenvolumens. CHOPRA (25) konnte mit $5 \mu\text{g/ml}$ am isolierten Katzenherzen gleichfalls eine negativ inotrope Wirkung nachweisen. Am Katzenherzen in situ fand CHOPRA mit 2 mg/kg Ajmalin intravenös eine Abschwächung der Ventrikelkontraktion, also eine negativ inotrope Wirkung. Frühere Untersucher konnten mit $0,5 - 1 \text{ mg/kg}$ Ajmalin intravenös am Katzen- und Kaninchenherzen in situ auch eine Frequenzminderung feststellen (42). Diese und andere Befunde sprechen dafür, daß Ajmalin neben seiner peripheren adrenolytischen Wirkung eine direkte Wirkung auf den Herzmuskel bzw. die Reizbildungsorte besitzt (38, 45). Wie weit die Herzwirkung an dem Zustandekommen der blutdrucksenkenden Wirkung des Ajmalins beteiligt ist, kann schwer abgeschätzt werden.

Über die Wirkung des Ajmalins auf die Coronargefäße liegen am lebenden Tier keine Untersuchungen vor. Die gefundene Verminderung des Coronardurchflusses am isoliert schlagenden Warmblüterherzen durch kleine Dosen Ajmalin kann mit großer Wahrscheinlichkeit als eine durch den negativ inotropen Effekt ausgelöste reaktive Beeinflussung des Coronargefäßdurchflusses angesehen werden. Zwar kann Ajmalin eine direkte Konstriktion der Kranzgefäße bewirken; dieser Effekt wird jedoch nach Versuchen an stillstehenden Herzen erst durch höhere Konzentrationen als am schlagenden Herzen erzielt. Die konstriktorische Wirkung auf die Coronargefäße war bei sämtlichen untersuchten Konzentrationen sehr gut reversibel (Abb. 2). Dagegen konnte am spontan schlagenden Herzen eine Reversibilität nicht beobachtet werden. Dies ist erklärlich aus der lange anhaltenden negativ inotropen Wirkung des Ajmalins. Nach BENTHE (50) ist Ajmalin aus dem Herzmuskel schlecht auswaschbar.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß Ajmalin in Dosen, die eine negativ inotrope Wirkung hervorrufen, noch keine Coronargefäßverengung verursacht. CHOPRA fand an Katzenherzen in situ erst mit 2 mg/kg Ajmalin intravenös eine Abschwächung der Ventrikelkontraktion. Es sprechen diese Befunde möglicherweise dafür, daß Ajmalin in blutdruckwirksamen Dosen noch zu keiner direkten Kranzgefäßverengung führt, zumal schon 1 mg/kg

intravenös den Blutdruck der Katze senkt (32).

Die gelegentlich beobachtete Verbesserung der Kontraktionsstärke am isolierten Warmblüterherzen muß als Beseitigung gestörter Vorgänge der Restitution an den Orten der Reizleitung und der Kontraktion angesehen werden. Am chloralhydratgeschädigten Froschherzen war nämlich die positiv inotrope Wirkung auch von einer kurzzeitigen Verbesserung des Minutenvolumens begleitet. Es fiel erst weiter ab, wenn die negativ chronotrope Wirkung des Ajmalins zu überwiegen begann. Die genaue Deutung dieses Befundes bereitet jedoch noch einige Schwierigkeiten. In Versuchen an isolierten Straubherzen hob Ajmalin ($1 \cdot 10^{-5}$) die durch Aconitin ($1 \cdot 10^{-5}$) erzeugten Rhythmusstörungen, die Tachycardie und ganz besonders die zunehmende Verminderung der Schlaghöhe sofort nach Zugabe auf (37). Andererseits beobachtete BENTHE (50) am elektrisch gereizten Ventrikelstreifen des Froschherzens nach Ajmalin (10^{-6}) eine Verzögerung des Leitungs- und Erholungsvorgangs, und erst ab einer höheren Dosis parallel dazu eine zunehmende Abschwächung der Kontraktionsfähigkeit.

In seiner Wirkungsweise ähnelt Ajmalin mit seinem langsamen Wirkungseintritt und seiner fehlenden Auswaschbarkeit dem Chinidin. Wie weit Ajmalin Eigenschaften im Sinne einer Membranstabilisierung besitzt (GÖING und KEMPE) wie man es für Lokalanaesthetika und Kalzium, welche die Erregungsleitung im Nerven blockieren und Kontrakturen am Muskel aufheben (52), konnten GÖING und KEMPE nicht endgültig entscheiden. Denn in ihren Versuchen am Froschrektuspräparat war Ajmalin in Konzentrationen bis 10^{-3} ohne Einfluß auf die Kaliumkontraktur bzw. die kaliumsensibilisierende Wirkung des Aconitins. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, daß der depolarisierende bzw. kontrakturerzeugende Effekt einer isotonischen KCl-Lösung gegen jede Art von Beeinflussung außerordentlich resistent ist (53). Auch Atropin, Curare, Novocain und viele andere Lokalanaesthetika hemmen in geeigneter Konzentration die elektrische Erregbarkeit sowie die Acetylcholin- und Nicotinkontraktur vollständig ohne die Kaliumkontraktur stärker abzuschwächen.

Auch die adrenolytische Abschwächung bzw. vollkommene Unterdrückung der Nickhautkontraktion durch Adrenalin unter dem Einfluß der Ajmalinwirkung (32) kann wahrscheinlich als Hemmung der Depolarisation durch den Kontrakturstoff Adrenalin an der glatten Muskulatur der Nickhaut aufgefaßt werden. Auch BENTHE schließt für Ajmalin einen Schutzeffekt gegen Depolarisation nicht aus. Er glaubt aber eher an eine Stoffwechselreduktion, wie sie für das Chinidin charakteristisch ist. Die spezielle Lokalisation im Zellstoffwechsel ist vorläufig

allerdings noch unbekannt. Für einen Schutzeffekt gegen Depolarisation spricht jedoch, daß die Adrenolytika, zu denen zweifellos auch Ajmalin gehört, die Entladung des Membranruhepotentials hemmen.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse

- 1) In Versuchen an isolierten Meerschweinchen- und Froschherzen wurde die Wirkung des Ajmalins auf Kontraktilität, Schlagfrequenz, Coronardurchfluß und Minutenvolumen bzw. Schlagvolumen untersucht.
- 2) In einer Konzentration von $5 \mu\text{g/ml}$ ($1 : 200\,000$) führt Ajmalin zu einer deutlichen Abnahme der Herzamplitude und zu einer Verminderung der Sinusfrequenz.
- 3) An isolierten Froschherzen wurden mit $0,5 \mu\text{g/ml}$ ähnliche Wirkungen beobachtet. Außerdem kam es zu einer Verminderung des Minutenvolumens.
- 4) Zum Studium der direkten Coronargefäßwirkung des Ajmalins wurden mit Digitoxin stillgestellte Herzen benutzt. Eine Durchflußverminderung trat ab einer Konzentration von $12 \mu\text{g/ml}$ ein. Die Konzentrationen liegen größenordnungsgemäß in einem höheren Bereich als am schlagenden Herzen.
- 5) Möglicherweise ist die Herzwirkung an dem Zustandekommen der blutdrucksenkenden Wirkung des Ajmalins beteiligt.
- 6) Der Wirkungsmechanismus wird im Zusammenhang mit der Adrenolyse diskutiert.

VII. Literaturnachweis

- 1) RIEPPEL, F.W.: Dtsch. Med. Wschr. 80, 653 (1955)
- 2) MONACHINO, I.: Economic Bot. 8, 349 (1954)
- 3) LJUNBERG, S.: Farmac. Revy 52, 584 (1953)
- 4) WOODSON, R.E., H. W. JOUNGKEN, E. SCHLITTLER und J. A. SCHNEIDER:
Rauwolfia, Little, Brown and Company,
Boston (1957)
- 5) HOLT, W. L. und C. H. CASTELLO: J. Am. Pharm. Ass., Sc. Ed. XLIII,
3 : 144/8 (1954)
- 6) VAN NOPPEN, C. I.: Pharm. Tijdschr. v. Belg. 31, 209 (1954)
- 7) GRESHOFF, M.: Chem. Berichte 23, 3543 (1890)
- 8) FERCHL, F.: Chem. Pharm. Bio- und Bibliographikon,
Mittenwald 171 (1931)
- 9) MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER und H. J. BEIN: Experientia, Basel, 8,
338 (1952)
- 10) SCHNEIDER, W.: Arzneimittelforschung 5, 666 (1955)
- 11) HAAXMANN: Tijdschr. Pharm. Nederland 20, 156 (1887)
- 12) SIDDIQUI, S., R. H. SIDDIQUI: J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931)
- 13) VAN ITALLIE, L. und A. STEENHAUER: Arch. Pharm. 270, 313 (1832)
- 14) CHATTERJEE, A., S. C. PAKRASHI und G. WERNER: Fortschritte der Chemie
organischer Naturstoffe, 13, 346 (1956)
Wien, Springer Verlag
- 15) HOFMANN, A.: Helv. Chim. Acta, 37, 849 (1954)
- 16) SIDDIQUI, S. und R. H. SIDDIQUI: J. Ind. Chem. Soc. 9, 539 (1932)
- 17) SIDDIQUI, S. und R. H. SIDDIQUI: J. Ind. Chem. Soc. 12, 37 (1935)
- 18) MUKHERJEE, D., R. ROBINSON und E. SCHLITTLER: Experientia, Basel, 5,
215 (1949)
- 19) MUKHERJEE, D., R. ROBINSON, E. SCHLITTLER und F. A. L. ANET:
J. Chem. Soc. (London) 188, 1242 (1954)

- 20) ROBINSON, R.: Angewandte Chemie 69, 40 (1957)
- 21) WOODWARD, R.B.: Angewandte Chemie 68, 13 (1956)
- 22) RAYMOND-HAMET: Compt. rend. Soc. de Biol. 134, 369 (1940)
- 23) RAYMOND-HAMET: Bull.sci. pharmacol. 43, 364 (1936)
- 24) CHOPRA, R.N. und M.CHAKRAVARTI : Ind. J. Med. Res., 29, 763
(1941)
- 25) CHOPRA, R.N., B.C.BOSE, J.C.GUPTA und I.C.CHOPRA: Ind. J.
Med. Res., 30, 319 (1942)
- 26) CHOPRA, R.N., J.C.GUPTA, B.C.BOSE und I.C.CHOPRA: Ind. J. Med.
Res., 31, 71 (1943)
- 27) DAS GUPTA, S.R. und G.WERNER: Ind.J.Med. Res., 42, 393 (1954)
- 28) CHATTERJEE, A., S. BOSE, S.R.DAS GUPTA, G.K.ROY und G.WERNER:
Bull.Nat.Inst. Sci. (INDIA) 4, 31 (1955)
- 29) GUPTA, S.: Report of the Advisory School Board, Indian
Research Fund, Assoc., 70 (1942)
- 30) BEIN, H.J. und F.GROB: Verh.d.Dtsch.Ges.f.Kreisl.-Forschung 19,
277 (1953)
- 31) BHARGAVA, K.P. und H.L.BORISON: J.Pharmacol.a.Exper. Ther. 119,
395 (1957)
- 32) ZIPF, K.: Arzneimittelforschung 7, 475 (1957)
- 33) DE JONGH, D.K. und E.G.VAN PROOSDIJ-HARTZEMA: Acta physiol. et
pharmacol. nerl. (Amsterd.) 4, 175 (1955)
- 34) CRONHEIM, STRIPP und BROWN: J.Pharmacol., 110, 13 (1954)
- 35) DAS GUPTA, S.R. und G.WERNER: Bull.Calcutta Sch.trop.Med., 1, 16
(1954)
- 36) NIERSTRASZ, V.E.: Acad. Proefschr., Utrecht (1907)
zit. nach Hartog, (40)
- 37) GÖING, H. und H.D.KEMPE: Arch. int.Pharmacodyn 107, 255 (1956)
- 38) CHOPRA, R.N., J.C.GUPTA und B.MUKHERJEE: Ind. J. Med. Res., 21, 261
(1933)

- 39) DONGEN, K. VAN: Act. brev. neerl. de physiol. etc., 12, 96 (1942)
- 40) HARTOG, J.: Arch. int. pharmacodyn., 51, 10 (1935)
- 41) DONGEN, K. VAN: Arch. int. pharmacodyn., 53, 80 (1936)
- 42) BIJLSMA, U. G.: Actualités pharmacologiques, 6, 1 (1953)
- 43) DE BOER, S.: Cardiologia, 1, 1 (1937)
- 44) ARORA, R. B. und B. R. MADAN: J. Pharm. exp. Therap. 117, 62 (1956)
- 45) CHOPRA, R. N. und S. N. MUKHERJEE: Ind. J. Med. Res., 24, 1125 (1937)
- 46) LEWIS, T., H. S. FEIL und W. D. STROUD: Heart, 7, 191 (1918)
- 47) ENGELMANN, W. T.: Arch. ges. Physiol. 62, 543 (1895)
- 48) ROTHBERGER, A. und H. WINTERBERG: Wien. klin. Wchschr. 22, 838 (1909)
- 49) DAWES, G. S.: Pharmacol. Rev. 4, 43 (1952)
zit. nach Benthe (50)
- 50) BENTHE, H. F.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 229, 82 (1956)
- 51) REIN, H. und M. SCHNEIDER: Physiologie des Menschen,
Springer-Verlag, Berlin (1955)
- 52) FLECKENSTEIN, A. und A. HARDT: Kli. Wchschr. 27, 360 (1949)
- 53) FLECKENSTEIN, A.: Der Kalium-Natrium-Austausch,
Springer-Verlag, Berlin (1955)
- 54) BIJLSMA, U. G. und K. VAN DONGEN: Ergebn. d. Physiol., 41, 1 (1939)
- 55) HILDEBRANDT, F.: Handbuch d. biol. Arbeitsmeth., Bd. V, 8,
S. 885
- 56) BÜLBRING, E.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 152, 257 (1930)

Herrn Professor Dr. K. Zipf bin ich
für die freundliche Überlassung der Fra-
gestellung, für zahlreiche Anregungen
und Unterstützung zu großem Dank ver-
pflichtet.

Lebenslauf

Am 14. August 1932 bin ich als Sohn des Bilanzbuchhalters Karl Petter und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Fritz, in Belgrad geboren.

Nach Besuch der Volksschulen in Belgrad und Agram, der Gymnasien in Szegedin und Mühldorf (Obb.), trat ich 1949 in das Alte Realgymnasium in München ein und legte hier im Juli 1952 meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1952/53 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Tiermedizin. Im Dezember 1957 legte ich hier das tierärztliche Staatsexamen ab.

